剪切力及雌二醇对高血压的影响

禹彤，杨一，杜诗虹，等. 剪切力及雌二醇对高血压的影响［J］. 中国全科医学，2023. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0008

禹彤，杨一，杜诗虹，丁梓豪，洪秀琴*

基金项目：国家自然科学基金项目“雌激素与血浆同型半胱氨酸的交互作用对 H 型高血压的影响和血管内皮损伤的机制研究”（项目编号：No. 81773530）
1．410000 湖南省长沙市，湖南师范大学第一附属医院，湖南省人民医院
2．410000 湖南省长沙市，湖南省分子流行病学重点实验室
*通讯作者:洪秀琴，研究员，教授；E-mail: xiuqinhong0528@hunnu.edu.cn

【摘要】 **背景** 低剪切力能诱导血管炎症反应，从而引起高血压的发生发展。雌激素可以通过雌激素受体介导的途径调节免疫系统和炎症反应，对高血压具有保护作用。目前心血管疾病导致的死亡已经成为我国居民死亡的首要原因。本研究旨在进一步了解高血压疾病的影响因素，从而对进一步预防心血管疾病的发生发展有良好的指导作用。**目的** 为了了解女性高血压流行现状和影响因素，探究剪切力、雌二醇与女性高血压的相关性及在不同剪切力下雌二醇对高血压的影响，进而探究雌二醇与剪切力的交互作用对高血压的影响。**方法** 采取病例对照研究的方法，从湖南省人民医院就诊的患者中随机抽取确诊为原发性高血压的病人作为病例组，并从非高血压人群中随机选取部分人群作为对照组。收集所有调查对象人口学资料、体格测量指标、血浆生化指标检测等数据。**结果** 本研究调查对象总共 584 人，全部为女性患者，其中病例组有 288 人，对照组有 296 人。经统计分析后发现年龄、文化程度、BMI、绝经和高血压家族史、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血尿酸、血肌酐、尿素氮、胱抑素-C、超敏 C 反应蛋白、雌二醇、全血粘度和剪切力是高血压发生的影响因素；其中雌二醇是高血压的保护因素；在低剪切力下雌二醇对高血压的保护作用更大。人群数据制作的高血压临床预测模型的拟合效果较好，训练集和验证集的结果重合度较高。剪切力分层下雌二醇与高血压的相关性分析结果显示在低剪切力组中，雌二醇每增加一个单位，发生高血压的风险就减少 14%（P<0.05）；但在高剪切力组，雌二醇对高血压的保护作用不显著。我们发现剪切力与雌二醇对高血压有交互作用。**结论** 雌二醇是高血压的保护因素；在低剪切力下雌二醇对高血压的保护作用更大；剪切力与雌二醇对高血压具有相乘交互作用。

【关键词】雌二醇；剪切力；高血压；交互作用；血管炎症

Effect of shear stress and estradiol on hypertension

YU Tong, YANG Yi, DU Shihong, DING Zihao ,HONG Xiuqin*

1.First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People’s Hospital, Changsha410000, China

2.Key Laboratory of Molecular Epidemiology of Hunan Province, Changsha410000, China

*Correspondence author: HONG Xiuqin, boffin，Professor, E-mail:xiuqinhong0528@hunnu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Low shear force can induce vascular inflammatory response, which leads to the occurrence and development of hypertension. Estrogen can regulate the immune system and inflammatory response through estrogen receptor mediated pathway, and has a protective effect on hypertension. Cardiovascular diseases have become the leading cause of death in China. The purpose of this study is to further understand the influencing factors of hypertension, so as to further prevent the occurrence and development of cardiovascular diseases have a good guiding role. **Objective** To understand the current prevalence and influencing factors of hypertension in women, to investigate the correlation between shear stress and estradiol and hypertension as well as the impact of estradiol on hypertension under various shear stress. Finally we investigate the effect of the interaction between estradiol and shear stress on hypertension.**Methods** A case-control research was employed, in which the case group consisted of patients with primary hypertension randomly chosen from Hunan Provincial People's Hospital patients, and the control group consisted of non-hypertensive people randomly chosen from the general population. All plasma biochemical index tests, physical measurements, and demographic information were gathered. **Results** This study examined 584 people in total, all of whom were female patients , 288 of whom were in the case group, and 296 of whom were in the control group. Age, education, BMI, menopause, family history of hypertension, triglyceride, cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, blood uric acid, serum creatinine, urea nitrogen, cystatin C, High-sensitivity C-reactive protein, estradiol, whole blood viscosity, and shear stress were all identified as significant risk factors for the development of hypertension after statistical analysis. Estradiol was also identified as a protective factor for hypertension, with its protective effect being greater at low shear stress. The clinical prediction model of hypertension created using population data was well fitted, and there was good overlap between the findings from the training and validation sets. Analysis of the correlation between estradiol and hypertension under shear stratification showed that in the low shear stress group, each unit increase in estradiol reduced the risk of hypertension by 14% (P<0.05); however, in the high shear stress group, the protective effect of estradiol against hypertension was not significant. **Conclusion** We discovered that estradiol and shear stress have an interactive effect on hypertension. The protective effects of estrogen on hypertension are higher at low shear, and there is a multiplicative interaction between shear stress and estradiol on hypertension.

【Keywords】 Estradiol;Shear stress;Hypertension;Interaction;Vascular inflammation

前 言

高血压（hypertensive disease）是一种慢性疾病，指在静息状态下动脉收缩压≥140mm Hg 和/或舒张压≥90mm Hg，常伴有心脏、血管、脑和肾脏等器官功能性或器质性改变[1]。高血压病是以血压升高为主要临床表现，常伴有心、脑、肾、血管、眼底的结构和功能的改变和损害等多种危险因素的综合症，迄今仍是引起心血管病而导致死亡的主要原因之一[2]。

血管炎症是高血压发生的一个重要机制，已有研究表明，基因可以通过调控血管炎症来控制高血压的发生风险。同时，其他横断面研究也发现，高血压前期人群及原发性高血压患者血清中相关炎性因子的改变提示高血压前期即已存在血管内皮的炎性损伤，且随着病情进展炎症逐渐加重[3]。因此，控制血管炎症反应的发生，降低血管炎症程度，可以在一定程度上预防高血压疾病的发生。

剪切力为血流与血管管壁相互作用所产生的与管壁平行的切线应力，主要受血液粘度（μ）、血流量（Q）及血管内径（r）等因素的影响[4]。剪切力在动脉粥样硬化的形成过程中扮演着举足轻重的角色，较低的剪切力易导致动脉硬化形成或斑块破裂，高均匀流体剪切应力对动脉粥样硬化具有保护作用[5]。剪切力还能诱导炎性反应，与多种炎症性疾病相关。研究者发现低剪切力能显著增强 CX3CR1 的表达及单核细胞的黏附，而生理性层流剪切力则抑制 CX3CR1 的表达[6]。此外，已有研究表明，低剪切力、氧化应激等刺激激活信号转导途径，刺激 CRP、MMP-9 表达，诱导血管炎症反应，造成血管内皮损伤,最终促使高血压的发展和形成[7]。

雌激素是几种性类固醇激素之一，通过雌激素受体对机体进行调节[8]。和男性相比，年轻女性受雌激素保护因而可以防止高血压的发展以及心血管系统不良的后果[9]。雌激素主要

通过直接作用、影响血管内皮功能、雌激素代谢物作用、拮抗氧化应激作用以及抑制血管重塑等实现降压作用[10]。除此之外，雌激素还具有一定的抗炎作用，雌激素可以通过雌激素受体介导的途径调节免疫系统和炎症反应[11]。有研究表明，在脑缺血发生后，生理剂量的雌激素治疗可显著抑制促炎症细胞因子的产生和释放，下调促炎症反应因子的表达，且可以抑制缺血区域嗜中性粒细胞趋化因子 CXCL1、CXCL2 和 CXCL3 的产生，防止脑内缺血部位中性粒细胞的过度浸润[12]。这些发现提示，雌激素可以通过抑制细胞炎症反应对高血压起到保护作用。

目前关于雌激素对低剪切应力诱导的高血压的研究尚少，本研究旨在探究剪切力、雌二醇与女性高血压的相关性及在不同剪切力下雌二醇对高血压的影响，进而探究雌二醇与剪切力的交互作用对高血压的影响。

1 研究对象与方法

1.1 对象选择

本研究人群选自于 2021 年 1 月至 2021 年 8 月，湖南省人民医院心内科住院部的女性患者。排除标准：①患者患有严重血液系统、心、肾和肝功能疾病、恶性肿瘤等；②患者患有乙肝和结核等传染病；③患者近期使用过影响激素水平、血脂水平的药物，或者服用过性激素、纤溶抗凝药物；④哺乳期及妊娠期女性；从确诊为原发性高血压的病人（血压诊断标准参照（2018 版）《高血压指南》）中，随机抽取 288 人作为病例组，并从体检科随机抽取 296 名非高血压患者作为对照组。

1.2 数据收集

使用自行设计的问卷进行一对一调查。问卷的主要内容包括人口学特征（性别，年龄，文化程度等）；生活方式和饮食习惯（吸烟史、饮酒史、锻炼时间等）；既往疾病史和家族史；女性生理生育情况（是否绝经，是否生育和生育年龄等）。体格检测（包括身高、体重、BMI、心率和腹围）。实验室检测指标包括激素指标（雌二醇）；血脂水平：甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、总蛋白（TP）、血尿素氮（BUN）、血肌酐（Ser）、血尿酸（UA）、胱抑素 C（Cys C）、最大剪切率（SR-max=PSV*2/血管半径）、红细胞压积（HCT）。通过血管彩超检测出血管剪切率，先利用低剪切率的血液黏度公式计算血液黏度：WBV=(1.98×HCT）+3.76×(TP—78.42)，再利用公式：剪切力=剪切率×血液黏度，求出血液中的剪切力[13, 14]。

1.3 数据统计分析

数据分析采用 SPSS20.0 统计软件。计数资料用构成比进行描述，采用χ^2检验进行比较；计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述，采用独立样本 t 检验。首先对高血压的影响因素进行单因素卡方检验和 t 检验，针对单因素分析中所得的有意义变量进行二元 logistic 回归分析。求出剪切力的二分位数，根据二分位数将人群划分为高剪切力组和低剪切力组。采用二元 Logistic 回归分析与趋势性检验对血浆雌二醇、剪切力和血压的关系进行分析。使用 R 语言建立临床预测模型，使用 ROCK 包来绘制 ROC 曲线，并对雌二醇和剪切力的交互作用进行分析。当 P<0.05 代表差异有统计学意义。

1.4 伦理声明

研究按照课题组国家自然科学基金项目（81773530）中的研究方法收集人群数据，已通过湖南师范大学医学伦理委员会伦理审查（2017034）。对研究对象进行问卷调查前会征求患者意见，并签署知情同意书。

2 结果

2.1 高血压影响因素的单因素分析

调查对象一共 584 人，全部为女性患者，平均年龄是 67.68±10.33 岁。对所有调查对象进行高血压影响因素的单因素分析，结果如表 1 所示，在人口学特征中，年龄、文化程度、BMI、绝经和家族高血压史之间的差异有统计学意义（P<0.05）。比较两组研究对象血浆生化检测指标之间的差异，其中甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、尿酸、血肌酐、尿素氮、胱抑素-C、雌二醇、全血粘度和剪切力的差异有统计学意义（P<0.05），但红细胞压积和总蛋白的差异并不显著。其中，高血压组的年龄高于非高血压组，高血压组的文化程度低于非高血压组，高血压组超重和肥胖人群的比重高于非高血压组，高血压组的绝经人群比重高于非高血压组，同时，高血压组具有家族高血压史的人群比重高于非高血压组；但吸烟和饮酒的差异不具有统计学意义（P>0.05）。血浆生化检测指标显示：高血压组人群血浆雌二醇平均水平为 12.95±7.82，显著低于非高血压组 32.19±31.87（P<0.05）。同时，高血压组剪切力的平均水平为 5.37±2.43，显著低于非

高血压组 9.10±1.31（P<0.05）。由上可知：相比于正常血压的人群，高血压人群具有更低的雌二醇水平和更低的剪切力水平。

表 1 高血压影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of influencing factors of hypertension

变量	范围	例数和所占比	非高血压组	高血压组	x^2/t 值	P值
			N=296	N=288		
年龄（岁）					10.697	0.001
	≤60	304（52.1%）	182（61.5%）	122（42.4%）		
	＞60	280（47.9%）	114（38.5%）	166（57.6%）		
文化程度					13.152	0.011
	文盲	20（3.4%）	8(2.7%)	12(4.2%)		
	小学	178（30.5%）	70(23.6%)	108(37.5%)		
	初中	134（22.9%）	62(20.9%)	72(25.0%)		
	高中或中专	152（26.0%）	88(29.7%)	64(22.2%)		
	大专及以上	100（17.1%）	68(23.0%)	32(11.1%)		
BMI（kg/m^2）					31.694	<0.001
	≤24	322（55.1%）	210（70.9%）	112（38.9%）		
	24-28	216（37.0%）	76（25.7%）	140（48.6%）		
	＞28	46（7.9%）	10（3.4%）	36（12.5%）		
绝经					11.506	0.001
	是	554（94.9%）	268（90.5%）	286（99.3%）		
	否	30（5.1%）	28（9.5%）	2（0.7%）		
吸烟					0.002	0.999
	是	8（1.4%）	4（1.4%）	4（1.4%）		
	曾经吸	8（1.4%）	4（1.4%）	4（1.4%）		
	否	568（97.3%）	288（97.2%）	280（97.2%）		
饮酒					1.319	0.251
	是	28（4.8%）	10（3.4%）	18（6.2%）		
	否	556（95.2%）	286（96.6%）	270（93.8%）		
家族高血压史					4.099	0.043
	有	322（55.1%）	150（50.7%）	112（38.9%）		
	无	262（44.9%）	146（49.3%）	176（61.1%）		
甘油三酯			1.58±0.74	2.09±1.53	3.644	<0.001
胆固醇			4.54±1.07	4.98±1.34	3.081	0.002
低密度脂蛋白			2.76±0.85	3.04±0.75	2.968	0.003
高密度脂蛋白			1.31±0.33	1.07±0.37	5.643	<0.001
雌二醇			32.19±31.87	12.95±7.82	7.039	<0.001
尿酸			287.40±54.32	366.40±60.63	11.732	<0.001
血肌酐			58.98±10.47	84.85±17.08	15.642	<0.001
尿素氮			4.88±1.00	6.39±1.44	10.402	<0.001
红细胞压积			39.69±12.93	39.19±11.54	0.346	0.730
剪切力			9.10±1.31	5.37±2.43	16.290	<0.001
全血粘度			30.97±1.37	34.58±2.38	15.884	<0.001
总蛋白			66.70±6.54	67.91±5.76	1.674	0.095

注：BMI=身体质量指数

2.2 高血压影响因素的二元 Logistic 回归分析

以是否为高血压（是=1，否=0）为因变量，以年龄，教育程度，BMI，饮酒，绝经，吸烟，甘油三酯，胆固醇，低密度脂蛋白，高密度脂蛋白，尿素氮，血肌酐，尿酸，胱抑素-C，雌二醇，剪切力、全血粘度为自变量，进行二元 logistic 回归分析。表 2 的结果显示：年龄、教育程度、绝经、高血压家族史、BMI、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、血肌酐、尿素氮、胱抑素-C 和全血粘度是诱发高血压发生的危险因素；雌二醇每增加一个单位，发生高血压的风险就减少 14%（OR=0.861,95%*CI*（0.826,0.899），*P*<0.001），且随着雌二醇水平的增高，高血压发生的风险逐渐下降，趋势具有统计学意义。剪切力每增加一个单位，发生高血压的风险就减少 72%（OR=0.283,95%*CI*（0.208,0.385），*P*<0.001）。且随着剪切力水平增高，高血压发生的风险下降，趋势也具有统计学意义。

表 2 高血压影响因素的二元 Logistic 回归分析

Table 2 Binary Logistic regression analysis of influencing factors of hypertension

变量	*B*	*OR* 值（95%*CI*）	*P* 值
年龄	0.776	2.172（1.361，3.468）	0.001
教育程度			0.012
文盲		1.000	
小学	0.028	1.029 （0.271，3.908）	0.967
初中	-0.256	0.774 （0.200，2.996）	0.711
高中或中专	-0.724	0.485（0.126，1.860）	0.291
大专及以上	-1.159	0.314（0.078，1.269）	0.104
绝经	2.704	14.940（1.938，115.176）	0.009
家族高血压史	0.479	1.614（1.014，2.570）	0.043
BMI（kg/m^2）			<0.001
≤24		1.000	
24-28	1.240	3.454（2.072，5.758）	<0.001
＞28	1.910	6.750（2.380，19.146）	<0.001
甘油三酯			0.009
≤1.30mmol/L		1.000	
1.30-1.83mmol/L	0.683	1.980（1.114，3.520）	0.020
＞1.83mmol/L	0.838	2.311（1.308，4.082）	0.004
胆固醇			0.017
≤4.29mmol/L		1.000	
4.29-5.12mmol/L	0.799	2.222（1.250，3.950）	0.007
＞5.12mmol/L	0.633	1.884（1.062，3.341）	0.030
低密度脂蛋白	0.436	1.546（1.150，2.078）	0.004
高密度脂蛋白	-1.963	0.140（0.065，0.301）	<0.001
尿素氮	1.178	3.249（2.380，4.434）	<0.001
血肌酐	0.154	1.166（1.126，1.207）	<0.001
尿酸	0.040	1.040（1.029，1.050）	<0.001
胱抑素-C	1.741	5.701（3.464，9.381）	<0.001
红细胞压积	-0.003	0.997（0.978，1.016）	0.729
高敏 C 反应蛋白	0.919	2.507（2.033，3.091）	<0.001
全血粘度	1.240	3.456（2.557，4.671）	<0.001
总蛋白	0.032	1.033（0.994，1.072）	0.096
雌二醇	-0.149	0.861（0.826，0.899）	<0.001

≤10.60 pg/ml		1.000	
10.60-15.39 pg/ml	-2.941	0.053（0.015，0.183）	<0.001
15.39-23.99 pg/ml	-3.816	0.022（0.006，0.077）	<0.001
>23.99 pg/ml	-5.259	0.005（0.001，0.020）	<0.001
剪切力	-1.263	0.283（0.208，0.385）	<0.001
≤8.21 dyne/cm^2		1.000	
>8.21 dyne/cm^2	-3.410	0.033（0.017，0.062）	<0.001

注：BMI=身体质量指数

2.3 高血压的临床预测模型

对在二元 Logistic 回归分析中有统计学意义的数据进行整理后，做出高血压的列线图，如图 1 所示；对临床预测模型进行验证，如图 2 所示，校正曲线图中，训练集和验证集的结果重合度较高，拟合程度较好。图 3 为临床预测模型的 ROC 曲线，其中 ROC 曲线面积为 0.907，*P* 值<0.001，灵敏度为 79.60%，特异度为 87.90%。

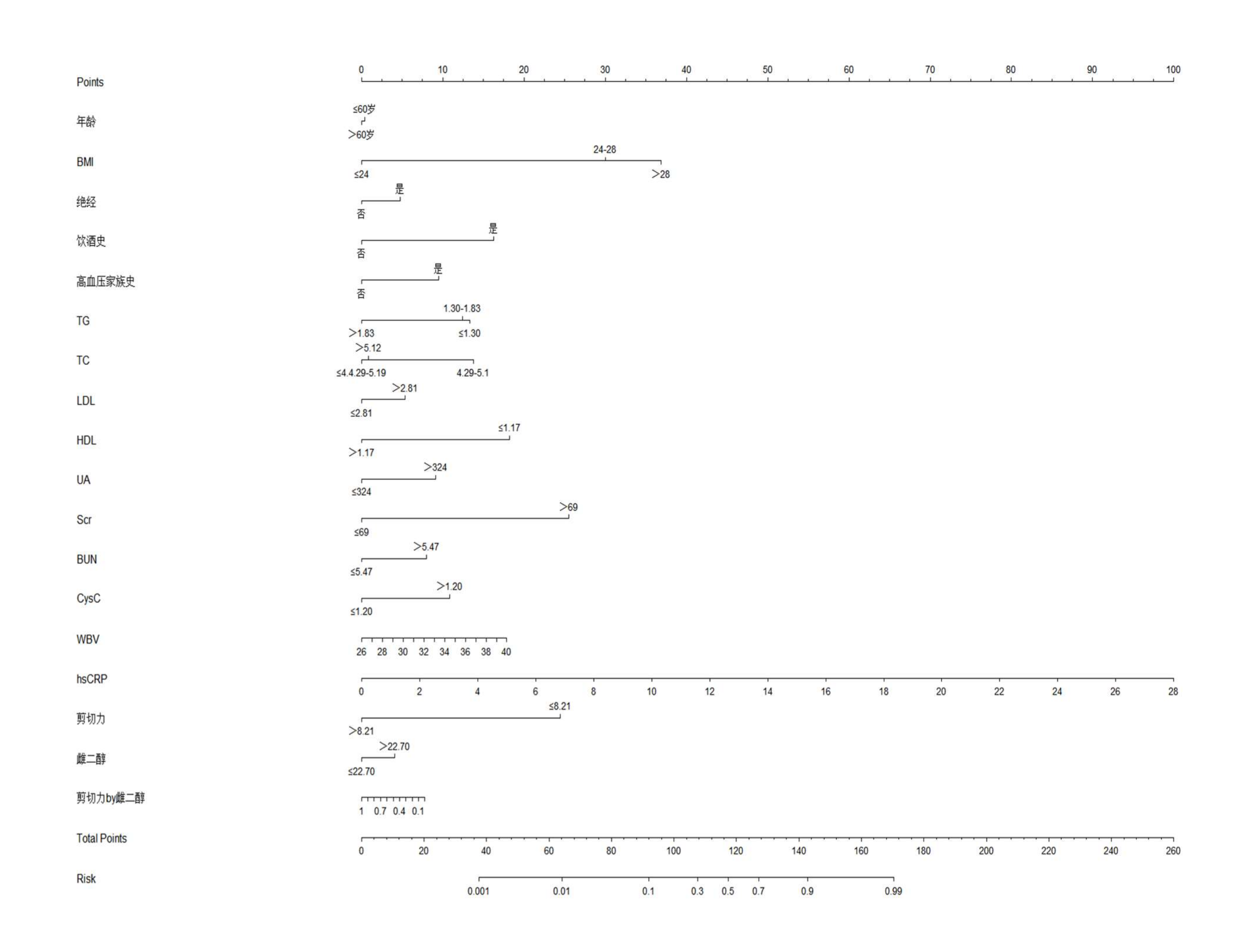


图 1 高血压的列线图

Figure 1. A graph of high blood pressure

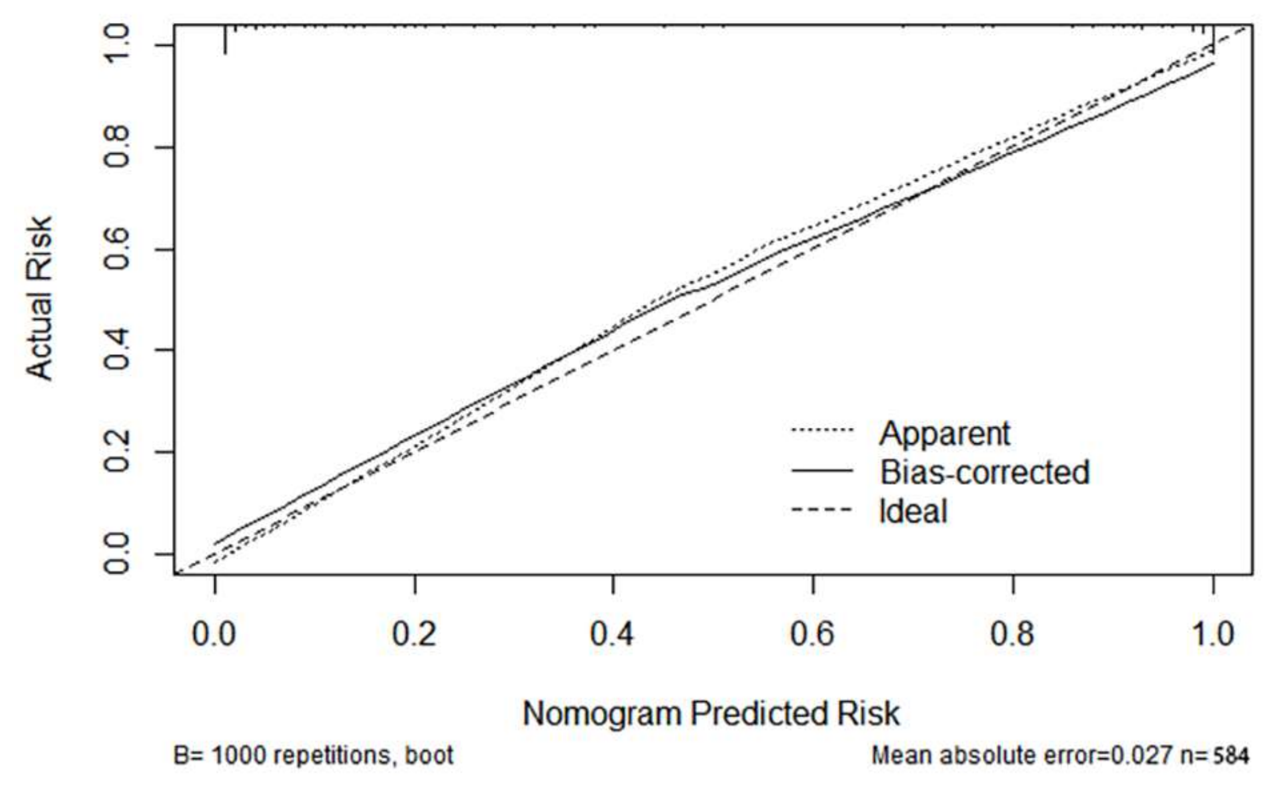


图 2 校正曲线图
Figure2. Calibration curve

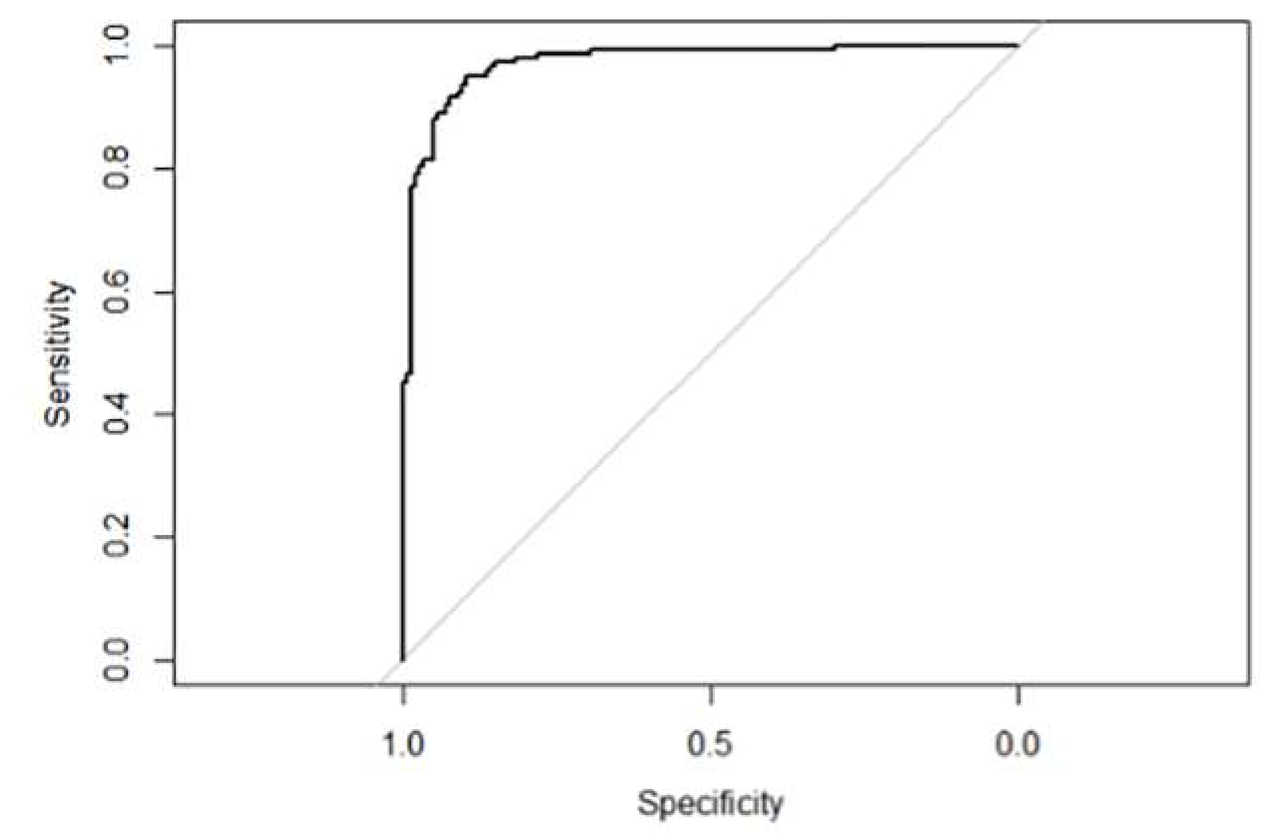


图 3 临床预测模型的 ROC 曲线
Figure3. ROC curve of clinical prediction model

2.4 剪切力分层下雌二醇与高血压的相关性分析

根据 584 名患者的剪切力，求出剪切力的二分位数为 8.21 dyne/cm^2，将人群分为剪切力≤8.21dyne/cm^2 的低剪切力组和剪切力＞8.21dyne/cm^2 的高剪切力组。在低剪切力组，模型 1 中雌二醇每增加一个单位，发生高血压的风险就减少 14%（*OR*=0.865,95%*CI*=（0.791,0.946）,*P*=0.001），模型 2 中雌二醇每增加一个单位，发生高血压的风险就减少 19%(*OR*=0.810,95%*CI*=（0.719,0.914）,*P*=0.001),且两个模型的趋势性检验都具有统计学意义（*P*=0.001）。模型 3 中雌二醇每增加一个单位，发生高血压的风险就减少 16%（*OR*=0.840,95%*CI*=（0.704,1.002）,*P*=0.053)，具有随雌二醇增加，高血压发生风险降低的趋势，但趋势不具有统计学意义。在高剪切力组，只有模型 1 的趋势性检验具有统计学意义（P=0.041），但随着雌二醇增高，高血压风险下降得并不显著。

表 4 剪切力分层下雌二醇与高血压的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between estradiol and hypertension under shear force stratification

剪切力分层	变量	模型 1 *OR*（95%*CI*）*P*	模型 2 *OR*（95%*CI*）*P*	模型 3 *OR*（95%*CI*）*P*
剪切力<8.21 dyne/cm^2	雌二醇			
		0.865(0.791,0.946)0.001	0.810(0.719,0.914)0.001	0.840(0.704,1.002)0.053
	雌二醇分层			
	Q1	1.000	1.000	1.000
	Q2	0.050(0.006,0.407)0.005	0.045(0.005,0.397)0.005	0.111(0.005,2.348)0.158
	Q3	0.035(0.004,0.297)0.002	0.018(0.002,0.200)0.001	0.051(0.002,1.437)0.081
	Q4	0.006(0.000,0.077)0.006	0.002(0.000,0.045)<0.001	0.002(0.000,0.247)0.012
	P for trend	0.001	0.001	0.092
剪切力≥8.21 dyne/cm^2	雌二醇			
		0.972(0.936,1.010)0.145	0.959(0.910,1.011)0.122	0.996(0.920,1.078)0.923
	雌二醇分层			
	Q1	1.000	1.000	1.000
	Q2	0.182(0.025,1.349)0.095	0.101(0.009,1.159)0.066	0.080(0.002,3.570)0.193
	Q3	0.100(0.014,0.727)0.023	0.046(0.004,0.590)0.018	0.045(0.001,2.341)0.124
	Q4	0.067(0.009,0.481)0.007	0.036(0.003,0.434)0.009	0.092(0.002,5.430)0.251
	P for trend	0.041	0.053	0.494

注：模型 1：不调整混杂因素；模型 2：在模型 1 的基础上调整混杂因素：年龄、文化程度、绝经、家族高血压史和 BMI；模型 3：在模型 2 的基础上调整混杂因素 TG、TC、LDL、HDL、UA、Scr、BUN 和 Cys-C.

2.5 剪切力与雌二醇的交互作用分析

对剪切力与雌二醇的交互作用进行分析，如表 5 所示，剪切力与雌二醇的相乘交互作用的 *OR* multia=7.253(1.012,13.494)，*OR* 值大于 1，可知剪切力与雌二醇的相乘模型具有统计学意义，相乘交互模型图如图 4 所示。

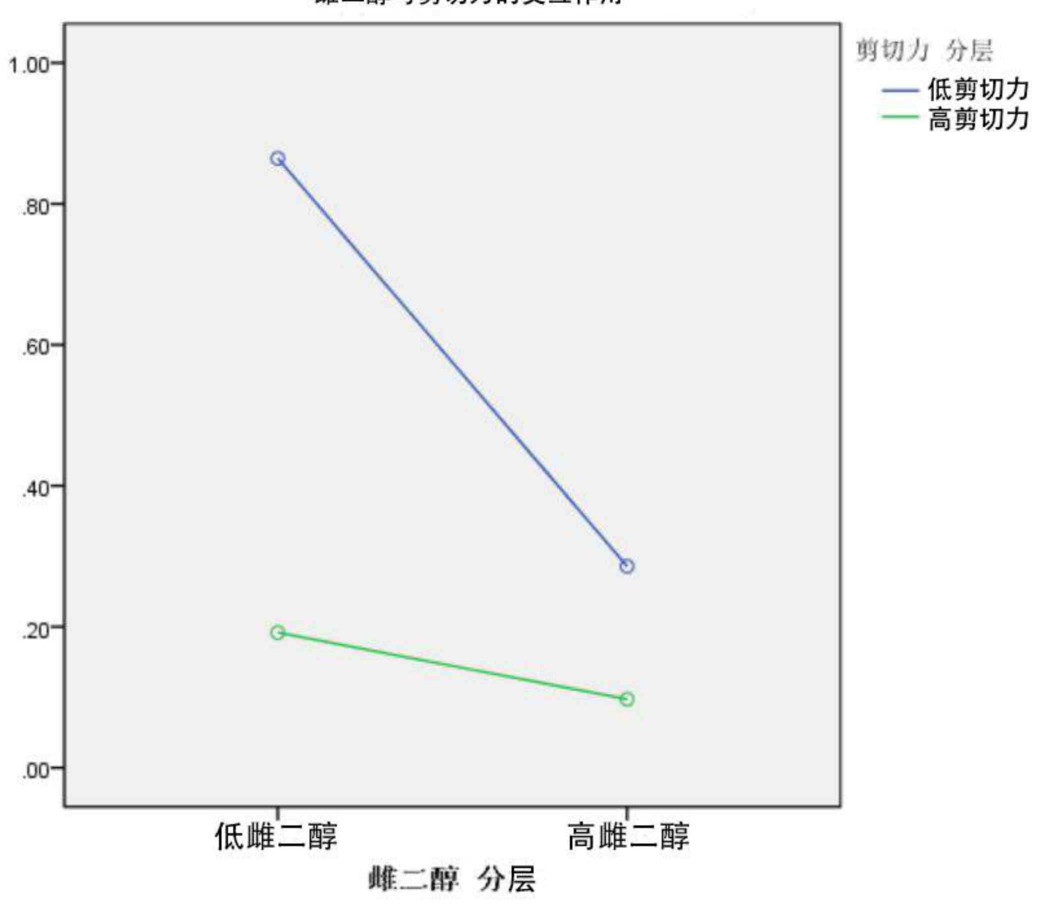


图 4 剪切力和雌二醇的相乘交互作用

Figure4 Multiplying interactions between shear forces and estradiol

表 5 剪切力和雌二醇的交互作用分析

Table 5 Analysis of interaction between shear force and estradiol

剪切力	雌二醇	*OR* 值(95%*CI*)	相乘交互系数(95%*CI*)
低	低	1.000	ORmulti[a]=7.253(1.012, 13.494)
	高	0.037(0.017, 0.079)	
高	低	0.063(0.011, 0.347)	
	高	0.012(0.005, 0.019)	

3 讨论

3.1 雌二醇对高血压具有保护作用

近年来，雌激素被认为是调节血压的重要保护因素。在血管系统中，雌激素被证明可以调节血管功能和内皮生长凋亡[15-17]。雌激素对血管功能的快速调节通常表现为内皮依赖性血管收缩或舒张[18,19]。有研究指出在去卵巢大鼠模型中，长期的雌激素替代治疗可以预防因雌激素低下所诱导的死亡受体通路以及线粒体通路的心肌细胞凋亡，这提示雌激素在心血管损伤的保护作用。Ang II 是一种很强的缩血管物质，会促进血压的升高。有研究表明，雌激素可减少 AngII的产生并降低血管紧张素II 1 型受体水平，从而导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的变化，在很大程度上可以缓解血压的升高[20]。流行病学研究显示，高血压的疾病流行特征存在性别差异。绝经期前女性高血压患病率低于同年龄组男性，但绝经期后女性高血压患病率迅速升高并超过男性。综上所述，我们可以得出雌激素在高血压发病风险中发挥着重要作用。

在本次研究中，我们发现雌二醇浓度正常的人群发生高血压的危险性比雌二醇缺乏的人群降低 20%（P<0.001），得出了雌激素是高血压的保护因素的结论。

3.2. 剪切力与高血压的关系

高血压的发生发展与血管内皮细胞功能障碍密切相关。血管内皮功能的稳定依赖很多因素，如血压，血糖，电解质平衡，但其中重要的因素之一就是剪切力。研究表明，剪切力通过血管内皮形态改变调节血管内皮屏障功能[21]，通过血管内皮生物活性物质（NO）产生收缩血管[22]，通过炎症标志性物表达差异影响血管炎症反应等[23]。有研究显示，高血压患者颈动脉血流动力学参数发生了改变，出现颈动脉内膜增厚，血流黏滞度增加，血管内径及血流速度改变,这些参数的变化导致血流的剪切力也发生了改变，这表明高血压和剪切力有着密不可分的关系 [24]。不仅如此，现已有大量实验证明低剪切力会增强促炎基因和蛋白质的表达[25]，促进动脉粥样硬化斑块和血栓的形成[26-27]，从而在很大程度上诱发血管产生炎性反应，加速高血压的病变过程。

在本次研究中，我们通过将高血压人群和非高血压人群的剪切力数据进行多元 logistic 回归分析，发现剪切力每增加一个单位，发生高血压的风险就减少 72%（OR=0.283,95%CI=0.208,0.385,P<0.001）。且随着剪切力水平增高，高血压发生的风险下降，趋势也具有统计学意义。因此我们可以推测低剪切力是高血压发生发展的一项危险因素。

3.3 剪切力与雌二醇对高血压的影响

在对剪切力按照二分位数进行分层后，雌二醇对高血压的保护作用在不同的分层中出现差异，低剪切力组中，雌二醇对高血压的保护作用较为明显，并且，高于雌二醇在整体观察对象中的保护作用，但在高剪切力组中，雌二醇对于高血压的保护作用不明显，且差异不具有统计学意义。

已有实验数据表明，低剪切力可以通过诱导 NF-κB 通路激活引起炎症反应[28],与动脉粥样硬化的发病机制密切相关。雌激素通过与各种疾病的雌激素受体（ER）结合，在抑制炎症因素、氧化应激和过度衰老方面发挥着重要作用[29]。研究表明，雌激素可以通过 ERβ 抑制 IκBα 蛋白的磷酸化,从而阻断 NF-κB 蛋白的入核及其后的炎症激活作用[30]，从而抑制炎症水平，达到抗炎和保护内皮细胞的作用。在本次实验中，我们发现雌二醇和剪切力的相乘模型具有统计学意义，表明雌二醇与剪切力之间存在交互作用对高血压有影响作用。由此可以进一步推断，剪切力与雌激素可通过 NF-κB 通路对血管细胞的炎症反应进行交互调控。

3.4 局限性

本研究具有一定局限性，在研究对象的纳入排除标准中，没有考虑纳入的患者是否近期有服用过影响剪切力的药物，如 B 受体阻滞剂等。另可以通过细胞或动物实验对研究结果进行验证，使得本次研究更加完善。

4 结论

通过本次试验，我们发现血浆雌二醇和高剪切力可以降低高血压发生风险。当剪切力较低时，雌二醇抑制高血压发生的作用更明显。并且我们得出剪切力与雌二醇对高血压具有交互作用的结论。

数据可用性说明

由于本研究是由国家自然科学基金委员会资助的，并且项目程序正在进行中，所以目前所分析的数据集尚未对外公开，但可以根据合理的要求向通讯作者提供。

利益冲突

本文章不存在任何利益冲突。

参考文献

[1]Buelt A, Richards A, Jones AL. Hypertension: New Guidelines from the International Society of Hypertension. Am Fam Physician. 2021 Jun 15;103(12):763-765. PMID: 34128614.

[2]黄裕立. 高血压前期和心脑肾血管风险相关性的研究[D].南方医科大学,2014.

[3]Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. Acta Med Indones. 2017 Apr;49(2):158-165. PMID: 28790231.

[4] XIAO W, XU G, LI G. Role of shear stress in biological aerated filter with nanobubble aeration: Performance, biofilm structure and microbial community [J]. Bioresource technology, 2021, 325: 124714.

[5] Maleszewska M, Vanchin B. The decrease in histone methyltransferase EZH2 in response to fluid shear stress alters endothelial gene expression and promotes quiescence. Angiogenesis. 2016 Jan;19(1):9-24. doi: 10.1007/s10456-015-9485-2. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416763; PMCID: PMC4700080.

[6] Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, Shushy M, Schubert S, Zilberman LC, Wofovitz E. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. Prog Biophys Mol Biol. 2003 Apr;81(3):177-99. doi: 10.1016/s0079-6107(02)00052-4. PMID: 12732261.
[7]Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. J Cereb Blood Flow Metab. 2018 Dec;38(12):2129-2149. doi: 10.1177/0271678X18800589. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30198826; PMCID: PMC6282213.
[8] Krishnan V, Heath H, Bryant HU. Mechanism of action of estrogens and selective estrogen receptor modulators. Vitam Horm. 2000;60:123-47. doi: 10.1016/s0083-6729(00)60018-3. PMID: 11037623.
[9] Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ. 2017 Oct 24;8(1):33. doi: 10.1186/s13293-017-0152-8. PMID: 29065927; PMCID: PMC5655818.
[10] Menazza S, Murphy E. The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. Circ Res. 2016 Mar 18;118(6):994-1007. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305376. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26838792; PMCID: PMC5012719.
[11] Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. Cell Immunol. 2015 Apr;294(2):63-9. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.018. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25682174; PMCID: PMC4380804.
[12] D.P. Robinson, M.E. Lorenzo, W. Jian, S.L. Klein.Elevated 17beta-estradiol protects females from influenza A virus pathogenesis by suppressing inflammatory responses PLoS Pathog., 7 (2011), p. e1002149
[13] 赵飞飞. 冠状动脉扩张与血液粘度相关性研究 [D], 2020.
[14]DE SIMONE G, DEVEREUX R B, CHIEN S, et al. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults [J]. Circulation, 1990, 81(1): 107-17.
[15] Lee, Chien-Hsing; Su, Sheng-Chiang; Chiang, Chi-Fu; Chien, Chu-Yen; Lin, Chih-Yuan. Estrogen modulates vascular smooth muscle cell function through downregulation of SIRT1. Oncotarget 2017, 8, 110039-110051.
[16] Fortini, Francesca; Vieceli Dalla Sega, Francesco; Caliceti, Cristiana; Aquila, Giorgio ; Rizzo, Paola. Estrogen receptor β-dependent Notch1 activation protects vascular endothelium against tumor necrosis factor α (TNFα)-induced apoptosis. J Biol Chem 2017, 292, 18178-18191.
[17] Ribeiro Junior, Rogério Faustino; Fiorim, Jonaina; Marques, Vinicius Bermond; de Sousa Ronconi, Karoline; Stefanon, Ivanita. Vascular activation of K+ channels and Na+-K+ ATPase activity of estrogen-deficient female rats. Vascul Pharmacol 2017, 99, 23-33.
[18] Yeasmin, N; Akhter, Q S; Mahmuda, S; Banu, N; Nahar, S. Association of Hypertension with Serum Estrogen Level in Postmenopausal Women. Mymensingh Med J 2017, 26, 635-641.
[19]Srivaratharajah, Kajenny; Abramson, Beth L. Hypertension in menopausal women: the effect and role of estrogen. Menopause 2019, 26, 428-430.
[20] Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016 Jan 15;310(2):H137-52. doi: 10.1152/ajpheart.00618.2015. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26475588; PMCID: PMC4796631.
[21] Ankeny RF, Hinds MT, Nerem RM. Dynamic shear stress regulation of inflammatory and thrombotic pathways in baboon endothelial outgrowth cells. Tissue Eng Part A. 2013 Jul;19(13-14):1573-82. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0300. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23406430; PMCID: PMC3665318.

[22]Pi X, Lockyer P, Dyer LA, Schisler JC, Russell B, Carey S, Sweet DT, Chen Z, Tzima E, Willis MS, Homeister JW, Moser M, Patterson C. Bmper inhibits endothelial expression of inflammatory adhesion molecules and protects against atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Sep;32(9):2214-22. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.252015. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22772758; PMCID: PMC3514404.
[23] Ramkhelawon B, Vilar J, Rivas D, Mees B, de Crom R, Tedgui A, Lehoux S. Shear stress regulates angiotensin type 1 receptor expression in endothelial cells. Circ Res. 2009 Oct 23;105(9):869-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.204040. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762680.
[24] FRANGOS J A, MCINTIRE L V, ESKIN S G. Shear stress induced stimulation of mammalian cell metabolism [J]. Biotechnology and bioengineering, 1988, 32(8): 1053-60.
[25] DAVIES P F, POLACEK D C, HANDEN J S, et al. A spatial approach to transcriptional profiling: mechanotransduction and the focal origin of atherosclerosis [J]. Trends in biotechnology, 1999, 17(9): 347-51.
[26] GARCíA-CARDEñA G, COMANDER J I, BLACKMAN B R, et al. Mechanosensitive endothelial gene expression profiles: scripts for the role of hemodynamics in atherogenesis? [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2001, 947: 1-6.
[27] LIBBY P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization [J]. The American journal of cardiology, 2000, 86(8b): 3J-8J; discussion J-9J.
[28] Zhao Y, Ren P, Li Q, Umar SA, Yang T, Dong Y, Yu F, Nie Y. Low Shear Stress Upregulates CX3CR1 Expression by Inducing VCAM-1 via the NF-κB Pathway in Vascular Endothelial Cells. Cell Biochem Biophys. 2020 Sep;78(3):383-389. doi: 10.1007/s12013-020-00931-4. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32686027; PMCID: PMC7403166.
[29] Song XX, Yu YJ, Li XF, Liu ZD, Yu BW, Guo Z. Estrogen receptor expression in lumbar intervertebral disc of the elderly: gender- and degeneration degree-related variations. Joint Bone Spine. 2014 May;81(3):250-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.002. Epub 2014 May 15. PMID: 24838202.
[30]张恩尉,张弘韬,刘峰舟,董川,姚云,贠喆,简伟明,马保安.雌二醇通过与雌激素受体 β 结合抑制骨关节炎滑膜细胞的 NF-κB 通路发挥抗炎作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(12):1605-1609+1614.DOI:10.13423/j.cnki.cjcmi.007973.